

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Señores

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
KYOTO UNIVERSITY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “BANCO CELULAR MAESTRO DE CÉLULAS T”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2020/043573

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de noviembre de 2020.

PRIORIDAD: JP 2019-212718 25 de noviembre de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un sistema para suministrar un producto de células T a bajo costo que satisfaga el estándar de buenas prácticas de fabricación (GMP).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un sistema para proporcionar un producto de células T, que comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 03 de junio de 2022 mediante radicado N° NC2022/0007926.

3. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 12 no se considera como una invención, toda vez que, se reclama un “sistema” caracterizado

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

porque comprende un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, sin que se defina ninguna característica técnica que diferencie las células T reclamadas de aquellas que se encuentran en la naturaleza. Adicionalmente, teniendo en cuenta que las reivindicaciones 4 a 12 se refieren a etapas de un método y no caracterizan el producto reclamado, estas tampoco se consideran una invención, dado que no incluyen características que permitan distinguir las células reclamadas del material existente en la naturaleza.

El objeto de las reivindicaciones 20 a 23, 29, 33 y 35 tampoco se considera una invención, ya que se refiere a un banco celular, una colección de banco celular, un producto de células T o una colección de productos de células T, que se definen solamente porque comprenden células T o por su método de obtención. Por tanto, dichos productos no se pueden diferenciar de una célula T tal como está en la naturaleza.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 36 no es patentable, toda vez que, reclama un método para proporcionar un producto de células T adecuado para un sujeto de prueba, que comprende la identificación de un antígeno específico de tumor en el sujeto y la selección de un producto que reconoce el antígeno, lo que implica un método de tratamiento.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “MÉTODO PARA PRODUCIR UN BANCO DE CÉLULAS T DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS”.

5.2. Reivindicaciones

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. Específicamente, las reivindicaciones 13, 24, 25, 30 y 34 son reivindicaciones independientes que reclaman métodos para producir un producto de células T, para construir un banco celular maestro de células T o para construir una colección de productos de células T, definidos por las mismas características. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de proceso es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como dependientes.

La reivindicación 13 no es clara porque no define el método mediante sus etapas y condiciones técnicas. Solamente se refiere al banco celular obtenido, sin indicar de qué forma se produce. Se sugiere definir el método estableciendo una serie lógica de etapas y las condiciones técnicas en que se llevan a cabo, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 13, 24, 25, 30 y 34 no son claras porque caracterizan los métodos porque comprenden *"un proceso"*, lo cual es confuso. Se sugiere definir los métodos por sus etapas y condiciones técnicas.

Las reivindicaciones 15 y 27 no son claras porque el término *"al menos"* es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un valor preciso o rango concreto. De igual manera, la expresión *"un tipo de gen HLA"* es ambigua y no permite definir el gen al que se refiere. Su sugiere especificar el gen o reemplazar por *"un gen de HLA"*.

La reivindicación 16 no es clara porque hace referencia a la *"introducción de un ácido nucleico que comprende el gen exógeno"*, pero en reivindicaciones precedentes no se menciona un gen exógeno. Se sugiere hacer los ajustes correspondientes.

Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras porque no mencionan las condiciones en que se realizan las etapas de los métodos. Tampoco es claro a qué se refieren las expresiones *"libre de un gen receptor de antígeno quimérico (CAR)"* y *"libre de un gen receptor de células T (TCR)"*. Asimismo, las expresiones *"para la terapia CAR-T"* y *"para la terapia TCR-T"* son referencias a métodos de tratamiento, que se consideran exceptuados de patentabilidad. Se sugiere caracterizar las condiciones técnicas de cada etapa y eliminar las referencias a materia no patentable.

La reivindicación 30 no es clara porque no describe las condiciones técnicas del método y tampoco define estructural ni funcionalmente el gen CAR o el TCR exógeno que se

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

introduce en la célula T. Se sugiere incluir todas las características técnicas del método y definir estructural y funcionalmente el CAR y el TCR.

La reivindicación 34 no es clara porque no define a qué corresponden los “dos o más” tipos de productos de células T a los que se refiere. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de noviembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Chang, C., et al. <i>Blood</i>	“FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CART Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial”	13 de noviembre de 2019
D2	WO 2015/136001	“Method for generating T-cells compatible for allogenic transplantation”	17 de septiembre de 2015
D3	Del Prete, G., et al. <i>J. Exp. Med.</i>	“CD30-mediated Signaling Promotes the Development of Human T Helper Type 2-like T Cells”	01 de diciembre de 1995

D1¹ divulga un producto de células CAR-T (FT819) producido a partir de una línea celular maestra pluripotente renovable. FT819 comprende un CAR 1XX CD19 integrado en el locus de la cadena constante α del receptor de células T (TRAC) para proporcionar especificidad de antígeno, eficacia mejorada y expresión del CAR regulada temporalmente impulsada por un promotor endógeno (TCR) (Pág. 1, líneas 5 a 12).

D2² divulga un método para preparar células T diseñadas para inmunoterapia, en el que se inhibe la expresión del gen de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA), usando endonucleasas de corte poco frecuente o moléculas de ácido nucleico que inhiben la expresión de B2M y/o CIITA (Abstract).

1 Chang, C., Van Der Stegen, S., Mili, M., Clarke, R., Lai, Y., Witty, A., Lindenergh, P., Yang, B., Husain, M., Shaked, H., Groff, B., Stokely, L., Abujarour, R., Lee, T., Chu, H., Pribadi, M., ORourke, J., Gutierrez, A., Riviere, I., Sadelain, M., Valamehr, B. (2019). FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CAR-T Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial. *Blood*, 134 (Supplement_1): 4434. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130584>
2 <https://patents.google.com/patent/WO2015136001A1/en?q=WO2015136001>



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

D3³ divulga que la coestimulación con un anticuerpo monoclonal agonista anti-CD30 mejora la proliferación inducida por antígeno (Ag) y la secreción de citocinas por clones Th2 y Th0 humanos establecidos. Además, la coestimulación de células mononucleares de sangre periférica con el mismo anticuerpo monoclonal anti-CD30 dio lugar al desarrollo preferente de líneas y clones de células T específicas de Ag que mostraban un perfil de secreción de citocinas similar al de las Th2. Por el contrario, el bloqueo precoz de la interacción ligando de CD30-CD30 en cultivos a granel desplazó el desarrollo de células T específicas de Ag hacia el fenotipo opuesto (Th1). En conjunto, estos datos sugieren que la activación por CD30 de células Th activadas por células presentadoras de Ag que expresan ligandos CD30 puede representar una señalización coestimuladora importante para el desarrollo de respuestas de tipo Th2 (Pág. 1655, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 13 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: “Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para producir un producto de células T (CAR T) (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 13 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que se construyó un banco celular maestro para la producción de FT819, en el que se reprogramaron células T αβ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus *TRAC* con el knockout del TCR (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5). El documento señala que utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR

3 Del Prete, G., De Carli, M., D'Elios, M. M., Daniel, K. C., Almerigogna, F., Alderson, M., Smith, C. A., Thomas, E., & Romagnani, S. (1995). CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *The Journal of experimental medicine*, 182(6), 1655–1661. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1655>



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

regulado por TRAC. También aumentó la expresión de CD8 αβ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).

Las reivindicaciones dependientes 14 y 16 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 13 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: *“Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para preparar una célula T diseñada que comprende: (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reiv. 1)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	a) proporcionar una célula T b) inhibir la expresión de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA) en la célula T, usando endonucleasas de corte poco frecuente c) inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de células T (TCR) d) introducir un ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) e) expandir la célula T (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reivs. 1, 8 y 12, Pág. 75, Reiv. 21)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 13 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona un método para preparar una célula T diseñada que comprende: a) proporcionar una célula T, b) inhibir la expresión de la beta-2-microglobulina (B2M) y/o del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CIITA) en la célula T, usando endonucleasas de corte poco frecuente; c) inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de células T (TCR), d) introducir un ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), e) expandir la célula T (Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reivs. 1, 8 y 12, Pág. 75, Reiv. 21). El documento menciona que la célula T que se va a modificar puede ser cualquier célula T, incluyendo células madre, tales como células madre pluripotentes inducidas (Pág. 16, líneas 30 y 31, Pág. 17, líneas 1 a 16).

Las reivindicaciones dependientes 14 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 24 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: *“Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque*



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

comprende los siguientes procesos: (...).” A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque comprende los siguientes procesos:	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(1) un proceso de diferenciación de una célula madre pluripotente inducida libre de un gen receptor de antígeno quimérico (CAR) en una célula T,	Un proceso de diferenciación de células T a partir de células madre pluripotentes inducidas (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 9)
(2) un proceso de almacenamiento de células T diferenciadas, y	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(3) un proceso de caracterización de la célula T diferenciada	Se caracterizaron las células en la expresión de los marcadores de linfocitos T, tales como CD45, CD7, CD3 intracelular (Pág. 2, líneas 6 a 9)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 24 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que se construyó un banco celular maestro para la producción de FT819, en el que se reprogramaron células T $\alpha\beta$ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus *TRAC* con el knockout del TCR (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5). El documento señala que utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR regulado por TRAC. También aumentó la expresión de CD8 $\alpha\beta$ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).

Las reivindicaciones dependientes 26 a 28 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 25 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: “Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque comprende los siguientes procesos: (...).” A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para construir un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T, caracterizado porque comprende los siguientes procesos:	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

(1) un proceso de diferenciación de una célula madre pluripotente inducida libre de un gen receptor de células T (TCR) exógeno en una célula T	Un proceso de diferenciación de células T a partir de células madre pluripotentes inducidas (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 9)
(2) un proceso de almacenamiento de células T diferenciadas, y	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(3) un proceso de caracterización de la célula T diferenciada	Se caracterizaron las células en la expresión de los marcadores de linfocitos T, tales como CD45, CD7, CD3 intracelular (Pág. 2, líneas 6 a 9)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 25 no es nueva.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 30 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: *“Un método para producir un producto de células T que exprese un CAR o un TCR exógeno, caracterizado porque comprende los siguientes procesos: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir un producto de células T que exprese un CAR o un TCR exógeno, caracterizado porque comprende los siguientes procesos:	Un proceso para producir un producto de células CAR-T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(1) un proceso de preparación de una célula T a partir del banco celular maestro de células T y/o el banco celular de trabajo de células T	Se generó un banco celular maestro (MCB) (Pág. 1, líneas 5 a 9)
(2) un proceso de introducción de un gen CAR o un gen TCR exógeno en la célula T preparada,	Se reprogramaron células T αβ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus TRAC con el knockout del TCR (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)
(3) un proceso de cultivo de expansión de la célula T en la que se ha introducido el gen CAR o el gen TCR exógeno	Se llevó a cabo un protocolo de expansión de las células T derivadas de FT819 (Pág. 2, líneas 6 a 11)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 30 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 31 y 34 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 19 (NC2022/0007926 del 03 de junio de 2022) se refiere a: *“El método para producir un producto de células T de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el proceso de cultivo de expansión de la célula T comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir un producto de células T, caracterizado porque comprende	Un método para producir un producto de células T (CAR T) (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)	Un método de expansión de células T (Pág. 1656, Sección <i>CD30 Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones</i>)
un proceso de construcción de un banco celular maestro de células T y/o un banco celular de trabajo de células T	Un proceso para construir un banco celular maestro de células T (Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5)	No menciona
comprende además un proceso de cultivo de expansión de una célula T	Se llevó a cabo un protocolo de expansión de las células T derivadas de FT819 (Pág. 2, líneas 6 a 11)	Cultivo de expansión de células T (Pág. 1657, Sección <i>CD30 Triggering Favors the Preferential Expansion In Vitro of T Cells Producing Th2-Type Cytokines</i>)
el proceso de cultivo de expansión de la célula T comprende un proceso de estimulación de la célula con un agonista de CD30	No menciona	Los clones de células T se estimularon con el anticuerpo anti-CD30 “M44” (Pág. 1656, Sección <i>CD30 Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones</i> , Pág. 1657, Sección <i>CD30 Triggering Favors the Preferential Expansion In Vitro of T Cells Producing Th2-Type Cytokines</i>)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19, ya que divulga un método para construir un banco celular maestro para la producción de FT819, en el que se reprogramaron células T $\alpha\beta$ en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y posteriormente se modificaron para dirigir el CAR 1XX CD19 en el locus *TRAC* con el knockout del TCR (Pág. 1, líneas 14 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 5). El documento señala que utilizando un protocolo de diferenciación y expansión de células T, las células T derivadas de FT819 (FT819-iTs) se expandieron más de 100000 veces durante el proceso de fabricación clínica y que las células expresaban más del 95% de los marcadores de linfocitos T como CD45, CD7, CD3 intracelular y el CAR regulado por *TRAC*. También aumentó la expresión de CD8 $\alpha\beta$ del 25% a más del 70%, y la expresión de CD2, CD5 y CD27 se incrementó aproximadamente entre 5 y 20 veces (Pág. 2, líneas 6 a 11).



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el método para producir un producto de células T divulgado en D1, consiste en que la célula T se estimula con un agonista de CD30.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un agonista de CD30 proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un método para obtener un producto de célula T (CAR-T) que tiene especificidad de unión al antígeno, medida como liberación de citoquinas y actividad citotóxica *in vitro*, así como efecto de control de la carga tumoral y una tasa de supervivencia prolongada en un modelo tumoral *in vivo*, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 2, líneas 12 a 21). Asimismo, la solicitud no demuestra ningún efecto asociado a la inclusión de un agonista de CD30 en el proceso de expansión de las células T.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir un producto de células T conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir un agonista de CD30 para mejorar la proliferación de linfocitos T, ya está divulgado en D3 que se refiere a la coestimulación de células T con un anticuerpo anti-CD30 (“M44”), la cual aumenta la proliferación celular inducida por antígeno y la producción de citoquinas en clones de células T. Este efecto se presentó en células Th0 y Th2 de una manera dependiente de la dosis del anticuerpo (Pág. 1656, Sección *CD30 Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones*).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un agonista de CD30 del D3 en el método para producir un producto de células T de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 32 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 19, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Chang, C., <i>et al. Blood</i>	13, 14, 16 a 18, 24 a 28, 30, 31 y 34	Novedad
		19 y 32	Nivel inventivo
D2	WO 2015/136001	13 a 18	Novedad
D3	Del Prete, G., <i>et al. J. Exp. Med.</i>	19 y 32	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0007926		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2020/043573		24 de noviembre de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
25/11/2019				X					
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 12, 20 a 23, 29, 33 y 35	Art. 20	36	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	13 a 19, 24 a 28, 30 a 32 y 34
Palabras clave utilizadas	T cell, T cell master bank, T cell working bank, T cell bank, iPSCs, induced pluripotent stem cells, T-iPSC-T, CD30, CD30 agonist, CAR-T, TCR, HLA
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/12, A61K 35/17, A61P 35/00, A61P 37/04, C12N 5/0783, C12N 5/10, C12N 15/13, C12N 15/62

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA (JPO)	Chang, C., <i>et al</i>	13/11/2019	13, 14, 16 a 18, 24 a 28, 30, 31 y 34 19 y 32	Pág. 1, líneas 5 a 17, Pág. 2, líneas 1 a 21	X Y
	JP 2019-531718	07/11/2019	-	-	A
	WO 2017/159087	21/09/2017	-	-	A
	JP 2013-538562	17/10/2013	-	-	A
	WO 2013/074916	23/05/2013	-	-	A
ISA (JPO) PatBase	WO 2013/176197	28/11/2013	-	-	A
	JP 2018-531612	01/11/2018	-	-	A
	WO 2017/079673	11/05/2017	-	-	A
EPO	Levine, B. L., <i>et al.</i>	17/03/2017	-	-	A
	Torikai, H., <i>et al.</i>	05/06/2013	-	-	A
	Del Prete, G., <i>et al.</i>	01/12/1995	19 y 32	Pág. 1656, Sección CD30 Costimulation Enhances Ag-induced Proliferation and Cytokine Production by Established CD4+CD30+ T Cell Clones, Pág. 1657, Sección CD30 Triggering Favors the Preferential Expansion In Vitro of	Y



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

				T Cells Producing Th2-Type Cytokines	
	US10471098	12/11/2019	-	-	A
	WO 2011/126806	13/10/2011	-	-	A
	WO 2015/136001	17/09/2015	13 a 18	Pág. 16, líneas 30 y 31, Pág. 17, líneas 1 a 16, Pág. 43, líneas 12 a 16, Pág. 73, Reivs. 1, 8 y 12, Pág. 75, Reiv. 21	X
	WO 2019/047899	14/03/2019	-	-	A
PatBase	US 2013/0078226	28/03/2013	-	-	A
	US 2017/0044500	16/02/2017	-	-	A
	US 2018/0362927	20/12/2018	-	-	A
	US 2019/0161727	30/05/2019	-	-	A
	WO 2019/112899	13/06/2019	-	-	A
	WO 2019/161271	22/08/2019	-	-	A
PatBase CNIPA	WO 2017/088012	01/06/2017	-	-	A
Google Scholar	Clarke, R., et al.	29/11/2018	-	-	A
	Themeli, M., et al.	02/04/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Chang, C., Van Der Stegen, S., Mili, M., Clarke, R., Lai, Y., Witty, A., Lindenbergh, P., Yang, B., Husain, M., Shaked, H., Groff, B., Stokely, L., Abujarour, R., Lee, T., Chu, H., Pribadi, M., ORourke, J., Gutierrez, A., Riviere, I., Sadelain, M., Valamehr, B. (2019). FT819: Translation of Off-the-Shelf TCR-Less Trac-1XX CAR-T Cells in Support of First-of-Kind Phase I Clinical Trial. <i>Blood</i> , 134 (Supplement_1): 4434. https://doi.org/10.1182/blood-2019-130584			
		Levine, B. L., Miskin, J., Wonnacott, K., & Keir, C. (2016). Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i> , 4, 92–101. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006			
		Torikai, H., Reik, A., Soldner, F., Warren, E. H., Yuen, C., Zhou, Y., Crossland, D. L., Huls, H., Littman, N., Zhang, Z., Tykodi, S. S., Kebriaei, P., Lee, D. A., Miller, J. C., Rebar, E. J., Holmes, M. C., Jaenisch, R., Champlin, R. E., Gregory, P. D., & Cooper, L. J. (2013). Toward eliminating HLA class I expression to generate universal cells from allogeneic donors. <i>Blood</i> , 122(8), 1341–1349. https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-478255			
		Del Prete, G., De Carli, M., D'Elis, M. M., Daniel, K. C., Almerigogna, F., Alderson, M., Smith, C. A., Thomas, E., & Romagnani, S. (1995). CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. <i>The Journal of experimental medicine</i> , 182(6), 1655–1661. https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1655			
		Clarke, R., Stegen, S., Chang, C., Husain, M., Lai, Y., Peralta, E., Stokely, L., Abujarour, R., Dinella, J., Lee, T., Pribadi, M., Chu, H., Truong, C., Sabouri-Ghomi, M., Meza, M., Feucht, J., Eyquem, J., Mansilla-Soto, J., Riviere, I., Sadelain, M., Valamehr, B. (2018). Pluripotent Cell-Derived Off-the-Shelf TCR-Less CAR-Targeted Cytotoxic T Cell Therapeutic for the Allogeneic Treatment of B Cell Malignancies. <i>Blood</i> . 132. 4546-4546. 10.1182/blood-2018-99-116843			
		Themeli, M., Rivière, I., & Sadelain, M. (2015). New cell sources for T cell engineering and adoptive immunotherapy. <i>Cell stem cell</i> , 16(4), 357–366. https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.03.011			
		(2) Categorías de documentos citados			
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el		



Oficio N° 8888 de 17 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007926

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (10/05/2024)	